

# Ферритин как биомаркер старения: геропротекторные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека

О.А. Громова<sup>✉1</sup>, И.Ю. Торшин<sup>1</sup>, А.Г. Чучалин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Транспортный белок железа ферритин является белком острой фазы воспаления, оксидативного стресса, биомаркером цитолиза и ферроптоза. Воспаление, оксидативный стресс и перегрузка железом – характерные процессы патофизиологии старения. Гидролизаты плаценты человека представляют собой перспективное гепатопротекторное средство для антивозрастной терапии. Работа выполнена с целью систематизации данных по ферритину как маркеру старения и идентификации в составе гидролизатов плаценты человека «Лаеннек» (производитель – Japan Bioproducts) пептидов, противодействующих патофизиологии старения, в том числе через регуляцию обмена железа и ферритина. Результаты фундаментальных и клинических исследований подтверждают приведенные взаимосвязи и позволяют утверждать, что уровни ферритина в крови характеризуют хронологическое и биологическое старение организма человека.

**Ключевые слова:** старение, воспаление, перегрузка железом, ферритин, ферроптоз, протеомика

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. Ферритин как биомаркер старения: геропротекторные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека. Терапевтический архив. 2024;96(8): . DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202811

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

# Ferritin as a biomarker of aging: geroprotective peptides of standardized human placental hydrolysate: A review

Olga A. Gromova<sup>✉1</sup>, Ivan Iu. Torshin<sup>1</sup>, Alexander G. Chuchalin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center “Informatics and Control”, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

Ferritin, an iron transport protein, is an acute phase protein of inflammation and oxidative stress (OS), a biomarker of cytolysis and ferroptosis. Inflammation, OS and iron overload are characteristic processes of the pathophysiology of aging. Human placental hydrolysates (HPHs) are promising hepatoprotective agents for anti-aging therapy. The goal of the team of authors was to systematize data on ferritin as a marker of aging and to identify peptides that counteract the aging pathophysiology, including through the regulation of iron and ferritin metabolism, in the HPH Laennec (manufactured by Japan Bioproducts). The results of basic and clinical studies confirm the above relationships and indicate that blood ferritin levels characterize the chronological and biological aging of the human body.

**Keywords:** aging, inflammation, iron overload, ferritin, ferroptosis, proteomics

For citation: Gromova OA, Torshin Iu, Chuchalin AG. Ferritin as a biomarker of aging: geroprotective peptides of standardized human placental hydrolysate: A review. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8): . DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202811

## Введение

Процессы старения часто сопровождаются нарушениями обмена железа (ОЖ), окислительным стрессом и воспалением. В частности, ферроптоз (железо-зависимый апоптоз) – системный путь программируемой гибели клеток, который характеризуется чрезмерным накоплением железа с последующей генерацией избытка активных форм кислорода и происходит на фоне снижения внутриклеточного глутатиона. Старение организма (СО) человека на фоне перегрузки железом (ПЖ) клеток, ферроптоза и гиперфер-

ритинемии связано с многочисленными заболеваниями, включая стеатогепатит, диабет, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), нейродегенерацию и рак [1].

ПЖ стимулирует развитие полиорганной патологии, что ускоряет СО. Ферроптоз гепатоцитов провоцируют диета с избытком насыщенных жиров и простых сахаров, прием фармацевтических форм железа в виде сульфата железа, оксида/гидроксида железа, антипсихотических препаратов, гиподинамия при портальной гипертензии, застой крови в венах печени и др. [2].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф.,  
Институт фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН.  
E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук,  
Институт фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук,  
проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», председатель  
правления Российского респираторного общества

✉Olga A. Gromova. E-mail: unesco.gromova@gmail.com;  
ORCID: 0000-0002-7663-710X

Ivan Iu. Torshin. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Одним из биомаркеров гомеостаза железа (ГЖ) является специальный белковый комплекс для хранения железа, известный как ферритин. В составе данного комплекса молекулы 12 «легких» субъединиц ферритина (FTL, 19 кДа) и 12 «тяжелых» субъединиц (FTN, 21 кДа) образуют сферическую конструкцию, внутри которой могут располагаться более 4000 ионов  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  в виде гидрофосфата железа. «Тяжелые» субъединицы обладают ферроксидазной активностью (окислением ионов  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$ ). Ненагруженная железом молекула ферритина называется *апоферритином*.

Ферритин содержится в большинстве типов клеток в виде цитозольного белка, небольшие количества которого секретируются в сыворотку (референтный интервал ферритина в крови у взрослых составляет 10–120 мкг/л для женщин и 20–250 мкг/л для мужчин). В условиях дефицита железа (ДЖ) начинается переработка гидрофосфата железа в составе ферритиновых комплексов, в результате чего уровни железа в крови повышаются, а уровни ферритина в крови, наоборот, снижаются. Снижение уровней ферритина на фоне ДЖ предшествует развитию анемии [3].

Однако помимо того что уровни ферритина в крови представляют собой биомаркер ГЖ, ферритин также является белком острой фазы и маркером цитолиза, в частности гепатоцитов. Соответственно, концентрация ферритина (КФ) в крови повышается при достаточно широком круге заболеваний, причем не только при врожденных нарушениях ОЖ (гемохроматозе), но и при воспалении любого генеза, в том числе инфекционного, заболеваниях печени, гемолизе, в частности при гемолитической анемии, гипертиреозе, опухолевых заболеваниях, синдроме активации макрофагов.

В зависимости от патологии уровни сывороточного ферритина (СФ) крови могут изменяться на 4 порядка: от 10–20 нг/мл для железодефицитной анемии (ЖДА) до 900 000 нг/мл в отдельных случаях гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. При болезнях, связанных с ПЖ, синдроме активации макрофагов, гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и нарушениях свертывания крови, характерны пороговые значения ферритина в диапазоне 1000–6000 нг/мл, а в случае лейкозов, переливаний крови, коронавирусной инфекции (COVID-19), гриппа и других вирусных инфекций – 500–1000 нг/мл. В то же время для бактериальных инфекций, заболеваний печени и почек, сахарного диабета (СД), сосудистых и нейродегенеративных патологий диагностически интересны пороговые значения ферритина в диапазоне 300–500 нг/мл. Более высокая экспрессия гена FTN ассоциирована со значительным увеличением экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины интерлейкина-1 $\beta$ , 6, 12, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и инфламмосомы NLRP3 [4].

Тесная взаимосвязь гиперферритинемии с воспалением, ПЖ и цитолизом позволяет рассматривать ферритин как особый маркер старения. По данному вопросу в базе данных PUBMED (запрос “ferritin AND (aging OR senescence)”) зарегистрировано более 900 публикаций. Гиперферритинемия – прогностический маркер ускоренного старения суставов при остеоартрите, остеопорозе, системном ювенильном идиопатическом артрите и болезни Стилла [5]. Гиперферритинемия провоцирует ускоренное старение миокарда, причем экспериментальные делеции гена ферритина FTN способствовали сохранности кардиомиоцитов [6].

Значения КФ коррелируют с сокращением длительности жизни. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени ( $n=222$ ) при наблюдении в течение 16 лет повышенный уровень СФ (>350 мкг/л у мужчин и 150 мкг/л у женщин) достоверно ассоциирован с 10% повышением

смертности (отношение шансов – ОШ 1,10, 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,21;  $p<0,05$ ) [7].

При КФ>600 нг/мл средняя продолжительность жизни составляет всего 55 лет, при 400–599 нг/мл – 72 года, при 200–399 нг/мл – 76 лет, при <200 нг/мл – 79 лет. Для КФ>600 нг/мл по сравнению с КФ<200 нг/мл риск смертности от рака повышается на 60% (ОШ 1,6, ДИ 1,1–2,3;  $p=0,01$ ), при сочетании с гиперферритинемией риск смертности от СД повышается на 190% (ОШ 2,9, 1,7–5,0;  $p=0,0001$ ), а в сочетании с сердечно-сосудистой патологией – на 50% (ОШ 1,5, ДИ 1,1–2,0;  $p=0,01$ ) [8].

Препараты на основе стандартизированных гидролизатов плаценты человека (ГПЧ), проявляя гепатопротекторные, противовоспалительные, иммуномодуляторные, ранозаживляющие и общие регенераторные свойства, являются перспективным подходом к антивозрастной терапии. Изучено действие ГПЧ «Лаеннек» на маркеры старения *in vitro* (накопление  $\beta$ -галактозидазы в фибробластах человека) и *in vivo* (гистоморфологические маркеры регенерации тканей кожи, печени и других органов). Добавление ГПЧ снижало число стареющих клеток на 7,9% ( $p=0,01$ ). Патогистологическое исследование секционного материала печени, почек и миокарда показало снижение воспалительно-клеточной инфильтрации, отека стромы, жировой дистрофии, накопления билирубина, что подтверждает регенеративное действие ГПЧ. Применение ГПЧ на модельном организме *Caenorhabditis elegans* в условиях теплового, токсического и оксидативного стресса (ОС) увеличивало продолжительность жизни *C. elegans* на 27–92% по сравнению с контролем [9].

Процессы старения замедляются при воздействии стандартизированных ГПЧ, а измерения уровней ферритина в крови и оценка их динамики могут быть использованы для оценки перспектив старения конкретного пациента. В работе представлены результаты анализа пептидов ГПЧ, противодействующих патофизиологии старения, в том числе через регуляцию ОЖ и обмена ферритина, и систематизированы данные по ферритину как маркеру старения тканей, в том числе вследствие нарушений ОЖ (при ПЖ или при анемии воспаления).

## Материалы и методы

Методы анализа пептидного состава и проведения систематического компьютерного анализа публикаций опубликованы ранее [10, 11]. Вкратце определение состава пептидных препаратов основано на анализе данных, собранных на параллельной системе хроматографического разделения пептидов UltiMate™ 3000 RSLC nano-system с последующим анализом на масс-спектрометре Q-Exactive (Thermo Fisher Scientific, Германия). Секвенирование пептидов *de novo* осуществлено комплексом программ DNVSEQP, который основан на математических теориях топологического анализа данных, классификации значений признаков и теории хемографов [10]. Систематический компьютерный анализ данных по ферритину осуществлен с использованием современных методов анализа больших данных, что позволило выделить информативные биомедицинские термины, оценить их взаимодействие и сформировать карту молекулярной патофизиологии с терминологическими кластерами [11]. Биоинформационный анализ пептидов ГПЧ проведен интегральным методом аннотации протеома [12].

## Результаты анализа пептидов ГПЧ

В результате проведения *de novo* секвенирования с использованием разработанного программного обеспечения стало возможным определение аминокислотных последо-

**Таблица 1. Пептиды ГПЧ, для которых существуют обоснованные молекулярные механизмы их геропротекторного действия****Table 1. HPV peptides with reasonable molecular mechanisms of their geroprotective action**

Мм	Пептид ГПЧ	Фрагмент белка	Белок	Функция белка	Аннотация пептида
773,4	PGPLGPL	PSPLGPL	CSNK2A1	Рост и деление клетки	Фосфорилирование thr-360, ser-362 посредством CDK1
522,3	LSGSSP	LSGSTP	FRY	Деление клеток	Фосфорилирование thr-2508 посредством CDK1
401,7	SENALVA	SENSLVA	GRB10	Рост и деление клетки	Фосфорилирование ser-428 посредством mTOR и PKB
449,3	AYLSSPL	AYLSSPL	IKBKG	Регуляция провоспалительного фактора NF-κB	Фосфорилирование ser-376 посредством IKKB
562,3	SNPLAL	SSPLAL	IKBKG	Регуляция провоспалительного фактора NF-κB	Фосфорилирование ser-376 посредством IKKB
430,3	ANYGGF	YGGFM	PENK	Восприятие боли и реакции на стресс	Мет-энкефалин
439,7	QHAYGGF	YGGFL	PENK	Восприятие боли и реакции на стресс	Leu-энкефалин
505,3	PGGLYA	PGGVYA	VIM	Стабилизация цитоскелета клетки	Фосфорилирование ser-56 посредством CDK5 и CDK1
449,3	TFPGPQ	TFSPGPQ	WWC1	Регуляция апоптоза	Фосфорилирование thr-929, ser-931 посредством CDK1
506,8	NLTVLSLP	NLTILSLP	CCNF	Деление клетки	Ингибирование CUL1
556,3	SLLQLTG	SLLQITG	MED1	транскрипция	Активация рецептора RXRA
572,3	LELDSSD	LELDDSD	PPARA	Метаболизм углеводов	Активация RXRA

*Примечание.* NF-κB – нуклеарный фактор каппа-би, CDK1 – циклиновая киназа, регулирующая деление клеток, CUL1 – белок, регулирующий распад железо-регуляторных белков и синтез ферритина, mTOR – таргетный белок геропротекции, RXRA – рецептор ретиноидов, снижающий окислительный стресс и регулирующий синтез ферритина, Мм – молекулярная масса пептида, г/моль. Строки таблицы упорядочены в соответствии с аббревиатурами генов. Механизмы действия пептидов рассмотрены далее в тексте статьи.

вательностей около 5200 пептидных фрагментов в составе ГПЧ. Экспертный анализ выделил пептиды с геропротекторным действием (табл. 1).

Анализ табл. 1 показывает, что пептиды «Лаеннека», которые могут участвовать в реализации геропротекторных свойств «Лаеннека», могут быть разделены на 5 групп:

1) пептиды, *опосредующие реакцию организма на стресс* (фрагменты проэнкефалина А);

2) пептиды-ингибиторы IKKB, *снижающие системное воспаление*;

3) пептиды-ингибиторы CDK1, *снижающие интенсивность деления клеток*;

4) пептиды-ингибиторы mTOR, *регулирующие метаболизм, рост, выживаемость и старение клеток*.

5) пептиды, *снижающие ферритин*.

В контексте нашего исследования наиболее интересными являются пептиды из последней группы, которые могут способствовать преодолению гиперферритинемии, регулирующие активность белка CUL1 (куллина-1), влияющего на распад железо-регуляторных белков IRP и синтез ферритина, и рецептора ретиноидов RXRA, снижающего окислительный стресс, регулирующий синтез ферропортина и ферритина.

Снижение уровней ферритина пептидами ГПЧ осуществляется посредством ингибирования пептидами белкового комплекса убиквитинлигазы SKP1-CUL1-RBX1-

FBXL5, регулирующего распад железо-регуляторных белков IRP1 и IRP2. IRP-белки связываются с так называемыми «железо-чувствительными элементами РНК» (IRE) в мРНК ферритина и мРНК рецептора трансферрина. Связывание IRP-белков с элементами IRE в мРНК ферритина приводит к подавлению синтеза белка ферритина при трансляции на рибосомах. Комплекс SKP1-CUL1-RBX1-FBXL5 стимулирует деградацию белка IRP2 [13]. Пептид NLTVLSLP соответствует пептиду NLTILSLP 29-36 белка циклин-FOS, в котором фрагмент 35-36 LP взаимодействует с белками SKP1-CUL1 [14]. Соответственно, ингибирование белков SKP1 и CUL1 пептидом NLTVLSLP будет тормозить протеолиз белка IRP2 и ингибировать синтез новых молекул ферритина.

Пептиды ГПЧ могут усиливать сигналы от рецепторов ретиноидов (витамина А), что также способствует нормализации ГЖ. Например, пептид SLLQLTG соответствует фрагменту SLLQITG 606-612 белка под названием «транскрипционный медиатор РНК-полимеразы-1». Замена пары остатков «LL» (лейцин-лейцин) в положении 607–608 на остатки «AA» (аланин-аланин) ухудшает взаимодействие фрагмента с рецептором ретиноидов RXRA [15]. Аналогичным эффектом обладает и пептид LELDSSD, соответствующий фрагменту LELDDSD 368-374 рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом [16]. Оба пептида являются потенциальными ко-активаторами (т.е. совмест-

ными активаторами) рецептора ретиноидов RXRA. Усиленные активации рецептора ретиноидов пептидами SLLQLTG и LELDSSD будет способствовать снижению не только синтеза ферритина, но и ПЖ тканей.

### Результаты систематического анализа ферритина как биомаркера старения

Последовательно рассмотрены взаимосвязи между воспалением, ОС и ферритином как маркером старения, причем как при сниженных, так и при повышенных уровнях ферритина. Охарактеризованы взаимосвязи ферритина, ПЖ и патофизиологии старения (в том числе через гемосидероз печени, почек, поджелудочной железы – ПЖ, головного мозга – ГМ, нейродегенерацию). Показаны перспективы применения стандартизированных ГПЧ для устранения гиперферритинемии и ПЖ.

### Воспаление, ОС и ферритин как биомаркер старения

Характерными особенностями процесса старения являются «медленно-текущее» хроническое воспаление (ХВ) и возрастание оксидативной нагрузки на ткани организма. Дисрегуляция метаболизма железа, в той или иной мере связанная и с нарушениями регуляции уровней ферритина, является патогенетическим фактором ХВ и ОС. Аберрантная активация трансферрина и ферритина вызывает накопление железа и воспаление вследствие окисления, приводящее к ферроптозу путем активации сигналов каскада нуклеарного фактора каппа-би [17].

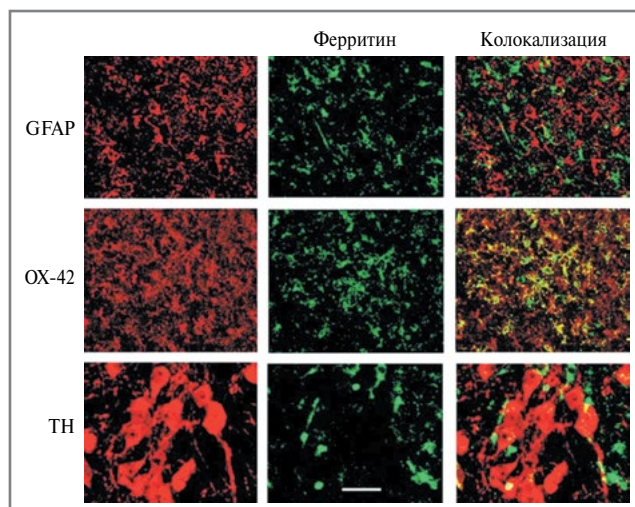
Клеточное старение связано со снижением аутофагии, что приводит к нарушению обмена ферритина в стареющих фибробластах. Индукция аутофагии посредством ингибирования mTOR – таргетного белка геропротекции – посредством рапамицина усиливала катаболизм «тяжелого» ферритина [18].

Естественно, что нарушения аутофагии ферритина, уже нагруженного про-оксидантным железом (III), влияют на чувствительность клеток к окислительному стрессу. Макрофаги в культуре (клеточная линия J774) поглощали ферритин, нагруженный железом (Fe-Ft), или апоферритин (без железа). Затем клетки подвергались болюсному воздействию перекиси водорода. Апоферритин предотвращал проницаемость лизосомальных мембран, тогда как Fe-Ft – усиливал, тем самым способствуя апоптозу клеток в условиях окислительного стресса [19].

Уровни ферритина, мочевой кислоты и гамма-глутамилтрансферазы информативны для прогнозирования окислительного стресса у пациентов ( $n=959$ , средний возраст – 61 год). Уровни оксидантного 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина достоверно коррелировали с возрастом, ферритином и витамином Е. Уровни изопростана (индикатора воспаления и окислительного стресса) достоверно коррелировали с ферритином, витамином Е и гамма-глутамилтрансферазой [20].

Выброс про-оксидантных ионов железа (III), происходящий при разрушении ферритиновых белковых комплексов, стимулирует ОС и воспаление, и наоборот, уже имеющееся воспаление способствует усилению ПЖ и росту уровней ферритина, тем самым замыкая порочный круг «воспаление – гиперферритинемия – ПЖ – ОС – воспаление».

В частности, интрапаллидальное введение (внутри бледного шара мозга) провоспалительных бактериальных липополисахаридов (ЛПС) крысам молодого и среднего возраста повышает уровень железа и ферритина в глиальных клетках черной субстанции и вызывает двигательные



**Рис. 1. Повышение экспрессии ферритина после инъекции ЛПС крысам среднего возраста в микроглии.** Повышение ферритина поддерживает воспалительно-обусловленное старение мозга (англ. inflammaging). Показана колокализация иммуноокрашивания на ферритин (зеленый) GFAP (красный, астроциты) или OX-42 (красный, микроглия). В компактной части черной субстанции показана колокализация ферритина с тирозин-гидроксилазой (ТН, красный).

**Fig. 1. Increased expression of ferritin after LPS injection in microglia in middle-aged rats.** Increased ferritin supports inflammation-related brain aging (inflammaging). Colocalization of ferritin (Green) GFAP (red, astrocytes) or OX-42 (red, microglia) immunostaining is indicated. Colocalization of ferritin with tyrosine hydroxylase (TH, red) is shown in the compact part of the substantia nigra.

дефициты. Инъекция ЛПС существенно снижала иммуноокрашивание тирозингидроксилазы в черной субстанции через 4 нед после инъекции. Потеря экспрессии тирозингидроксилазы сопровождалась повышением уровня железа и ферритина в глиальных клетках черной субстанции. Повышение ферритина было менее выражено у старых крыс (что позволяет предположить ухудшение с возрастом белково-синтетической функции вообще и синтеза ферритина в частности). Инъекция ЛПС также увеличивала экспрессию  $\alpha$ -синуклеина и убиквитина в тирозингидроксилаза-положительных нейронах, подтверждая, что воспаление в бледном шаре переднего мозга значительно увеличивает стресс на дофаминсодержащие нейроны в черной субстанции, ускоряя темпы старения мозга. Гистологический анализ, проведенный в работе, продемонстрировал, что ЛПС вызывал совместную локализацию ферритина в черной субстанции с маркером микроглии OX-42 и, в меньшей степени, с маркером астроцитов GFAP. В компактной части черной субстанции наблюдалась колокализация ферритина с тирозин-гидроксилаза-положительными нейронами (рис. 1) [21].

Гиперферритинемия – характерная черта остроого воспаления при вирусных инфекциях (COVID-19, гепатите и др.). Спровоцированная пандемия COVID-19 не только унесла жизни миллионов людей, но и способствовала ускорению темпов старения выживших, прежде всего вследствие эндотелиопатии и дисфункции печени [22]. Показана взаимосвязь возраста, уровней ферритина и значений соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (СНЛ) как биомар-



керов потребности в интенсивной терапии и смертности пациентов с COVID-19 ( $n=295$ ). Ферритин и СНЛ имели более высокие значения площади под кривой (AUC), чем другие биомаркеры воспаления. Комбинация ферритина и СНЛ показала более высокие значения AUC для прогнозирования потребности в интенсивной терапии и смертности, чем другие маркеры воспаления (AUC 0,78) [23]. В клиническом исследовании пациентов с длительным, застойным течением COVID-19 продемонстрирована эффективность снижения гиперферритинемии посредством ГПЧ (у мужчин – на 282 мкг/л, у женщин – на 80 мкг/л;  $p=0,039$ ) на фоне улучшения оксигенации крови, снижения объема повреждения легких по данным компьютерной томографии, нормализации маркеров дисфункции печени (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) и повышения на 8% относительного содержания лимфоцитов ( $p=0,04$ ) [24]. Пептиды в составе данного ГПЧ проявляют самостоятельное противовирусное действие на всех стадиях репликации вирусов [25].

### Ферритин как биомаркер старения: клинико-эпидемиологические данные

Ферритин является одновременно транспортером сильнейшего оксиданта (тысячи ионов  $Fe^{3+}$  содержатся в каждой ферритиновой капсуле), белком острой фазы воспаления и маркером цитолиза. Не удивительно, что уровни СФ в крови коррелируют с возрастом пациента. Например, уровень ферритина у мужчин 20–50 лет повышается с возрастом. Низкие уровни СФ, железа, насыщения трансферрина и гемоглобина эритроцитов часто наблюдались у женщин 18–45 лет, а с 50 лет ферритин, как правило, возрастал [26]. В исследовании здоровых участников (39 мужчин, 56 женщин 22–94 лет) возраст достоверно коррелировал с возрастом ферритина (коэффициент корреляции +0,33;  $p<0,05$ ) [27].

Установлена ассоциация между уровнями ферритина в крови и смертностью ( $n=5471$ , возраст  $>52$  лет). По сравнению с контролем (нормоферритинемия) риск смертности от всех причин был повышен у мужчин с гиперферритинемией (194–598 нг/мл) на 49% (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,03–2,16) [28].

В исследовании когорты пожилых пациентов ( $n=776$ , возраст  $81\pm 10$  лет) наблюдался заметный сдвиг уровней ферритина в крови в сторону более высоких значений. У более 25% обследованных выявлена гиперферритинемия ( $>220$  мкг/л). Гиперферритинемия была коморбидна с воспалительным синдромом, почечной недостаточностью, ССЗ, алкоголизмом и СД 2-го типа (СД2) [29].

Воспаление и окислительный стресс на фоне повышенного ферритина провоцируют старение ПЖ, что способствует развитию СД2. Показана взаимосвязь ферритина с уровнем глюкозы натощак и с риском диабета у пожилых мужчин ( $n=4153$ , 70–89 лет). Ферритин был связан с глюкозой натощак ( $+0,05$  ммоль/л глюкозы при увеличении ферритина на каждые 10 нг/мл;  $p=0,006$ ) и обратно пропорционален витамину  $D_3$  ( $-0,04$  нг/мл  $25 D_3$  на каждые 10 нг/мл ферритина;  $p<0,001$ ), что соответствовало увеличению риска диабета при более высоких уровнях ферритина [30].

В соответствии с результатами китайского исследования здоровья и питания ( $n=8564$ ) установлена ассоциация между уровнем СФ, риском СД2, метаболического синдрома и ожирения. Повышенные КФ были ассоциированы с более высоким индексом массы тела, окружностью талии, уровнями липидов, инсулина и глюкозы (все факты:  $p<0,0001$ ). Кф увеличивается у женщин после 50 лет. У мужчин наблюдалась U-образная связь между феррити-

ном и возрастом: КФ, как повышенная, так и пониженная, были ассоциированы с более высоким риском развития метаболического синдрома ( $p<0,0001$ ), ожирения ( $p=0,01$ ) и СД2 ( $p<0,0001$ ) [31].

Накопление ферритина наблюдается при атеросклеротических поражениях сосудов у пожилых. Сравнение нормальных и атеросклеротических сегментов артерий, полученных при аутопсии или хирургическом вмешательстве, показало накопление ферритина в областях атеросклеротических бляшек [32]. КФ коррелируют с холестерином липопротеидов низкой плотности (фактора риска атеросклероза) и аполипопротеином-В [33]. Соответственно, повышенные уровни СФ ассоциированы с повышенным риском развития ишемической болезни сердца ( $n=1823$ ), в частности установлено увеличение риска данного заболевания на 5% на каждые 10 нг/мл повышения уровня ферритина [34].

### Эффекты сниженных уровней ферритина на процессы старения

И гиперферритинемия, и гипоферритинемия способствуют старению. В частности, гипоферритинемия, сопровождающая ЖДА у пожилых, ассоциирована с ухудшением когнитивных функций при старении [35]. В крупномасштабном клинико-эпидемиологическом исследовании риска атеросклероза “ARIC” ( $n=3472$ ) более низкие уровни ферритина в плазме крови у пожилых людей без диагностированной анемии ассоциированы с более высоким риском развития сердечной недостаточности [36]. Взаимосвязь сниженных уровней ферритина с сердечно-сосудистым риском опосредована, в том числе, и старением профиля микробиоты кишечника: состоянием метаболизма фенилаланина, аргинина и пролина, деградации герамиола, биосинтеза нерибосомальных пептидов, гликолиза/глюконеогенеза и др. [37].

Физиологический ферритин-опосредованный митохондриальный ГЖ необходим для выживания и дифференциации гемопоэтических стволовых клеток (СК). Делеция гена *Fth*, кодирующего «тяжелую» цепь ферритина, снижает нормальную интенсивность деления СК гемопоэза, снижает уровень клеточного железа, приводит к нарушению функции митохондрий и к инициации апоптоза. Дотации железа и антиоксидантов увеличивали жизнеспособность СК с делецией *Fth* [38]. Степень дегенерации сетчатки глаза у мышей с гетерозиготной делецией гена (*Fth+/-*) под воздействием сверхинтенсивного света более выражена, чем в интактном контроле (*Fth+/+*) [39].

Потери железа запускают митофагию на фоне увеличения продукции митохондриального ферритина (ген *FtMt*) [40]. При воспроизведении модели ишемии ГМ у мышей отмечено повышение уровней митохондриального ферритина. При делеции гена *FtMt* воспроизведение модели ишемии приводит к более грубым повреждениям мозга, которые сопровождаются более интенсивным ферроптозом на фоне ОС (перекисным окислением липидов, снижением глутатиона). Более высокая экспрессия *FtMt*, наоборот, тормозит развитие ишемии [41].

Отметим, что стандартизированные ГПЧ поддерживают функционирование митохондрий, способствуя торможению формирования митохондриальной поры, апоптоза и избыточной аутофагии митохондрий в условиях ОС/токсического стресса, ХВ и/или гиперинсулинемии. Среди целевых белков (ТБ), активность которых регулируется пептидами ГПЧ, представлены каспазы (CASP1, CASP3, CASP4) и иные белки регуляции апоптоза (BCL2, CANPL1, PPARA), митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK1,

МАРК3, МАРК4, МАРК8, МАРК9, МАРК10, МАРК14), киназы каскада АКТ1/GSK3B/MTOR и другие (ADGRG6, IKKE/NF-κB, SIRT1, ULK1 и др.). Представляется интересным изучение влияния ГПЧ у пациентов с митохондриальной дисфункцией [10].

### Ферритин, ПЖ и старение органов

Следует отметить, что вследствие комплекса биологических ролей ферритина, таких как транспорт железа, белок острой фазы, индикатор цитолиза, уровни СФ в крови сами по себе являются весьма слабым предиктором ЖДА. Например, исследование пожилых пациентов с ЖДА ( $n=80$ ,  $72,9\pm 8$  лет) и больных анемией без ДЖ ( $n=160$ ,  $71,6\pm 7,6$  года) показало, что уровни ферритина при пороговом значении 100 нг/мл позволяли дифференцировать пациентов с ЖДА с чувствительностью всего 60% и специфичностью в 59% (AUC  $0,62\pm 0,04$ ;  $p=0,004$ ). Иначе говоря, ЖДА у пожилых может развиваться вне зависимости от уровней ферритина [42].

Сложность взаимосвязи ферритина и обеспеченности железом связана с тем, что экспрессия ферритина связана с уровнями железа посредством весьма специфического молекулярно-биологического механизма регуляции биосинтеза белка ферритина. Данный механизм включает специфические взаимодействия мРНК ферритина с особым белком-сенсором уровней железа в крови. Чтобы в ответ на повышение уровня клеточного железа быстро произвести достаточное количество белка ферритина, в цитоплазме накапливается большое количество мРНК ферритина. Каждая из мРНК H-ферритина и L-ферритина содержит 28-нуклеотидную структуру «стебель-петля» в начале последовательности мРНК. При достаточно низких уровнях железа структура «стебель-петля» связана с белком-сенсором IRE-VP (ферментом аконитаза с железом-серными кластерами, который является сенсором железа в клетках и в жидкостях организма). При этом трансляция мРНК H/L ферритинов невозможна, поскольку взаимодействие фрагмента «стебель-петля» с белком IRE-VP предотвращает взаимодействие мРНК ферритина с рибосомой. Однако когда концентрации внутриклеточного железа возрастают, белок IRE-VP активируется, перестает взаимодействовать со структурой «стебель-петля» мРНК ферритина. В результате мРНК высвобождается от IRE-VP, происходит трансляция мРНК H/L ферритинов и осуществляется биосинтез больших количеств новых субъединиц ферритина за достаточно короткое время [43]. Затем вновь синтезированные субъединицы в пропорции 12+12 собираются в ферритиновую капсулу посредством специфических электростатических и гидрофобных взаимодействий между субъединицами.

Несмотря на сложность данного механизма уровни ферритина в крови коррелируют с уровнями отложения железа в тканях (которые, как известно, увеличиваются с возрастом). Количественная T2\* магнитно-резонансная томография (T2\*-МРТ) позволяет получить представление о степени ПЖ различных органов. Данные T2\*-МРТ печени, ПЖ и селезенки у здоровых участников среднего и пожилого возраста ( $n=129$ , возраст  $48\pm 11$  лет) показали корреляцию ПЖ по данным T2\*-МРТ с уровнем СФ. Значения уровней нагрузки железом по T2\*-МРТ печени и селезенки у женщин были значительно выше, чем у мужчин ( $p<0,01$ ). Установлены значительные отрицательные корреляции между накоплением железа в печени ( $r=-0,62$ ) и селезенки ( $r=-0,64$ ) с ферритином в крови ( $p<0,0001$ ) [44].

Выявлено накопление ферритина в гепатоцитах мышцей на фоне ПЖ. Однократное подкожное введение

железо-декстрана (600 мг железа/кг) мышам линии C57BL/10ScSn вызывало ПЖ. Большая часть железа в форме гемосидерина находилась в макрофагах и гепатоцитах (гистохимическая окраска по Перлсу), соответственно, к 24-й неделе эксперимента 37% перипортальных гепатоцитов содержали включения. Иммуноцитохимические исследования показали, что железо присутствует в виде агрегатов ферритина [45]. Установлено возрастное увеличение содержания ферритина в печени самцов крыс, без различий в пропорциях субъединиц H и L [46].

ПЖ печени и других тканей (гемосидероз, т.е. отложение нанодисперсных окислов железа в различных тканях) провоцирует и существенноотягощает течение неалкогольной жировой болезни печени, стимулируя усиление ХВ, инсулинрезистентности, гемосидероза и старения не только печени, но и других органов (ПЖ, почки, мозг) вследствие ферроптоза клеток в них [47].

В составе ГПЧ найдены пептиды, важные для элиминации гемосидероза тканей: пептиды-хелаторы ионов железа, гормоно-подобные пептиды (геморфин, спинорфин) и пептиды-ингибиторы ТБ (TMPRSS6, FURIN, FKBP1A, CUL1, SKP1). Регулируя уровни гепидина (основного гормона ГЖ), снижая синтез ферритина, проявляя противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, приведенные пептиды ГПЧ способствуют устранению нарушений ОЖ [48]. Экспериментальное исследование ГПЧ «Лаеннек» при хронической перегрузке сульфатом железа приводило к снижению повреждения гепатоцитов, аспаратаминотрансферазы и гемосидероза печени, почек и ГМ [49].

Гепатопротекторные пептиды ГПЧ «Лаеннек» проявляют противовоспалительные, антифибротические, антидиабетические, антиатеросклеротические свойства посредством поддержки инозитолфосфатных сигналов, активации ТБ RARA, AMPK, ингибирования белков Notch1, GSK-3, PAK1 и TLR4 [50]. В ГПЧ «Лаеннек» найдены 48 пептидов, которые могут оказывать нефропротекторные эффекты: адреномедуллины, пептиды – ингибиторы ряда киназ FYN, SHN, WNK1/4, SGK1, IRAK4, ROCK1/2 и фиброгенных рецепторов PDGFR, TGFβ11. Указанные пептиды осуществляют нефропротекцию через снижение воспаления, антистрессорные эффекты и предотвращение фиброза [51].

### Старение как аспект взаимосвязи ферритина и гемосидероза ГМ

Уровни железа, трансферрина и ферритина в мозге изменяются в процессе старения. Нейроны в большинстве областей мозга содержат гранулярные отложения железа, количество которых увеличивается с возрастом. Ферритин больше всего присутствует в клетках микроглии, особенно в гиппокампе. С возрастом наблюдается увеличение количества железа в нейронах без увеличения нейронального ферритина, что позволяет предположить независимое от ферритина возрастное накопление железа в нейронах [52].

В эксперименте у крыс концентрации железа, трансферрина и ферритина при рождении являются самыми высокими в 3 областях мозга (в среднем мозге, коре ГМ и мосте мозжечка) и быстро снижаются в каждой области до минимальных уровней в течение 3-й недели постнатального периода. Снижение уровня железа, трансферрина и ферритина наиболее выражено в мосту мозжечка и в коре ГМ, а наименее – в среднем мозге. Начиная с 17-го дня постнатального развития содержание железа и ферритина медленно увеличивается на протяжении всей последующей жизни крысы, при этом уровни трансферрина остаются

довольно постоянными в каждой области мозга [53].

Нарастание содержания ферритина и железа с возрастом связано с нарастанием глиоза ГМ (замещения погибших нейронов клетками нейроглии). Клеточное распределение ферритина, трансферрина и железа в мозге отличается между людьми среднего возраста (28–49 лет) и пожилыми (60–90 лет). Ферритин, трансферрин и железо обнаруживали во всех областях мозга, преимущественно в околоядерной цитоплазме олигодендроцитов. Данные клетки присутствуют в зрительном нерве, а также в сером и белом веществе коры ГМ, мозжечке, обонятельной луковице. В подкорковых областях (в полосатом теле, гиппокампе, миндалевидном теле) ферритин, трансферрин и железо содержались и в олигодендроцитах, и в астроцитах. Ферритин также обнаружен в микроглии серого вещества большинства областей мозга. Приведенные результаты показывают, что в норме олигодендроциты содержат большую часть железа и ферритина, обнаруженных в мозге, а увеличение возраста связано с изменением клеточного распределения ферритина, характерного для глии [54].

Содержание ферритина и железа в черной субстанции мозга здоровых людей также нарастает в процессе старения. Уровни железа в черной субстанции составляли 20 нг/мг в 1-й год жизни, увеличивались до 200 нг/мг к 4-му десятилетию и оставались стабильными до 90 лет. Концентрация «тяжелого» ферритина также была очень низкой (29 нг/мг) в течение первого года жизни, но быстро увеличивалась до 200 нг/мг к 20 годам, затем оставаясь постоянной до 80 лет. «Легкий» ферритин также имел тенденцию к увеличению в течение жизни, хотя концентрации были примерно на 50% меньше, чем у «тяжелого» ферритина в каждом возрасте. Мессбауэровское исследование показало, что высокоспиновое трехвалентное железо в черной субстанции представлено в виде ферритиноподобного железо-оксидгидроксидного кластера [55].

### Ферритин и нейродегенеративная патология

Железо, хранящееся в ферритине ГМ, может влиять на риск нейродегенерации. Количество железа в молекулах ферритина измеряли у здоровых взрослых ( $n=165$ , 19–82 года) посредством МРТ. Имели место существенные возрастные изменения железа в составе ферритина: увеличение в гиппокампе, хвостом теле, скорлупе, бледном шаре и снижение в мозолистом теле [56].

Железо накапливается в мозге в процессе старения при болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), болезни Хантингтона (БХ) и деменции с синдромом Дауна (ДСД). Установлено, что при старении мозга происходят накопление ферритина и потеря ферропортина. Уровни ферритина в спинномозговой жидкости у пациентов с БА выше по сравнению с контрольной группой того же возраста [57].

Показано возрастное накопление железа в экзосомах – внеклеточных нановезикулах (транспортных пузырьках), выделяемых наружу нейронов для межклеточной коммуникации, секреции белков и др. Уровни ферритина в экзосомах нейронов значительно выше у пациентов с БП ( $406,46 \pm 241,86$  нг/мл), чем в контроле ( $245,62 \pm 165,47$  нг/мл;  $p=0,001$ ) [58].

Ферритин откладывается в сенильных бляшках при БА и ДСД, а также в нейромеланин-содержащих нейронах в тельцах Леви при БП ГМ. Обширное повреждение кровеносных сосудов в базальных ганглиях и отложение «тяжелых» цепей ферритина FTH обнаружены в хвостом ядре и в стриосомах/матрикс мозга как при БП, так и при ДСД [59].



Рис. 2. Корреляция между ферритином плазмы и неокортикальной нагрузкой  $\beta$ -амилоидом.

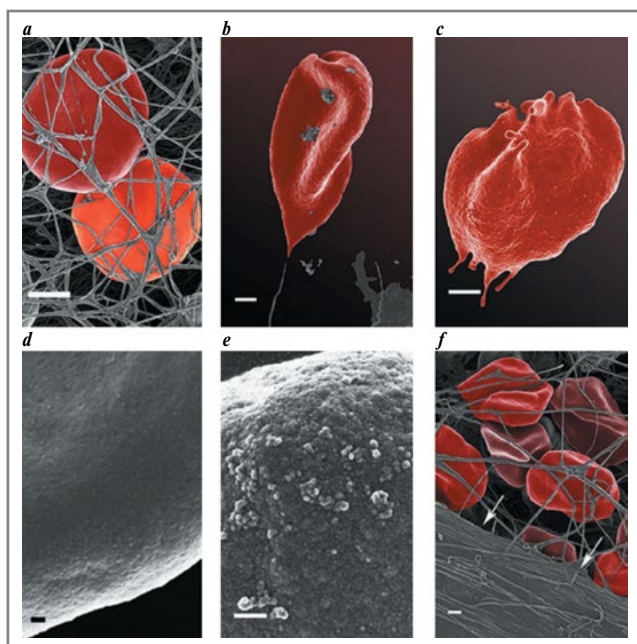
Fig. 2. Correlation between plasma ferritin and  $\beta$ -amyloid neocortical loading.

При нейродегенеративных заболеваниях, поражающих базальные ганглии (БП, БХ, прогрессирующем супрануклеарном параличе – ПСП, мультисистемной атрофии – МСА), отмечены разнонаправленные изменения уровней ферритина, железа, меди, цинка и марганца, характерные для каждого из приведенных заболеваний. Анализ ГМ *post mortem* показал увеличение железа в черной субстанции при БП, ПСП и МСА, но не при БХ. Уровни общего железа в полосатом теле (скорлупе и/или хвостом ядра) были повышены при ПСП, МСА и БХ, но при БП не изменялись и даже были снижены в бледном шаре. Уровни меди были снижены в черной субстанции при БП, в мозжечке при ПСП и повышены в скорлупе и в черной субстанции при БХ. Уровни цинка в черной субстанции, хвостом ядра и латеральной скорлупе повышались только при БП. Повышенный уровень железа в базальных ганглиях был ассоциирован с повышенным уровнем иммунореактивности нейронов на ферритин. Только при БП отмечали повышение уровня общего железа и снижение содержания ферритина в нейронах [60].

Уровни СФ у пациентов ( $n=44$ ) с боковым амиотрофическим склерозом – БАС – повышены по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста ( $n=44$ ), при этом не обнаружено различий в уровнях сывороточного железа, трансферрина, насыщения железом, общей железосвязывающей способности, С-реактивного белка или церулоплазмينا. Следовательно, повышенные уровни ферритина при БАС не просто связаны с воспалением и нейромышечной дегенерацией, а представляют какие-то иные, неизученные патофизиологические механизмы БАС [61].

### Ферритин и старение: БА

На трансгенной модели БА (линия мышей APP/PS1) усиливается накопление ферритина и железа в амилоидных бляшках [62]. Ферритин плазмы крови у добровольцев 65–90 лет достоверно повышен при более высокой неокортикальной  $\beta$ -амилоидной нагрузке. Пациентов разделили на группы с высокой и низкой амилоидной нагрузкой, определенной по данным позитронно-эмиссионной томографии. Установлена корреляция между КФ и уровнями  $\beta$ -амилоида в мозге (рис. 2). Добавление уровней ферритина к другим предикторам, таким как возраст, пол, генетический полиморфизм аполипопротеин E\*4, уровень С-реактивного белка, позволило получить наилучшую схему прогнозирования возрастной динамики  $\beta$ -амилоидной нагрузки ГМ (чувствительность – 75%, специфичность – 71%, AUC 0,81) [63].



**Рис. 3. Форма эритроцитов, гиперферритинемия и БА:** *a* – эритроциты пациентов с БА без гиперферритинемии (масштаб = 1 мкм). При добавлении тромбина в цельную кровь клетки сохраняют дискоидную форму (масштаб = 1 мкм); *b* – большое увеличение мембраны эритроцитов, показывающее глобулярную структуру (масштаб = 100 нм); *c, d* – типичные микрофотографии пациента с БА и гиперферритинемией, *e* – высокое увеличение ( $\times 150\,000$ ) атипичной мембраны эритроцитов у человека с высоким СФ при БА (масштаб = 100 нм), *f* – добавление тромбина в цельную кровь: клетки теряют дискоидную форму, спутанные отложения фибрина указаны стрелками (масштаб = 1 мкм).

**Fig. 3. Erythrocyte shape, hyperferritinemia and Alzheimer's disease (AD):** *a* – patients' erythrocytes with AD without hyperferritinemia (scale = 1  $\mu\text{m}$ ). When thrombin is added to the whole blood, the cells retain a discoid shape (scale = 1  $\mu\text{m}$ ); *b* – a marked increase in the erythrocyte membrane, showing a globular structure (scale = 100 nm); *c, d* – typical microphotographs of a patient with AD and hyperferritinemia, *e* – a marked increase ( $\times 150,000$ ) in the atypical erythrocyte membrane in a person with high serum ferritin (SF) in AD (scale = 100 nm), *f* – the addition of thrombin to the whole blood: the cells lose their discoid shape, entangled fibrin deposits are indicated by arrows (scale = 1  $\mu\text{m}$ ).

Повышенные уровни ферритина в крови пациентов с БА могут оказывать прямое влияние на морфологию эритроцитов при повышенной свертываемости крови. Данные световой и сканирующей электронной микроскопии показали разницу между морфологией эритроцитов, взятых у здоровых людей и пациентов с БА без гиперферритинемии. Когда тромбин добавляется к цельной крови здоровых людей, эритроциты сохраняют свою дискоидную форму, как и у пациентов с БА с нормальным ферритином (рис. 3, а-с). Однако при гиперферритинемии у пациентов с БА наблюдались заостренные расширения и другие нарушения формы эритроцитов. При наличии волокон фибрина, образующихся после добавления тромбина, эритроциты гибнут вокруг волокон, отмечаются участки утолщенного и спутанного фибрина [64] (рис. 3, d).

Микроглиальная дистрофия в стареющем мозге и при БА связана с иммунореактивностью ферритина. В группе пациентов с БА ( $n=24$ , возраст 34–97 лет) иммунореактивные к ферритину клетки микроглии представляют собой субпопуляцию более крупного пула микроглии, меченную антителом к антигенам HLA-DR. 89% ферритин-позитивных микроглиальных клеток в тканях БА имели дистрофическую морфологию. В более молодом мозге ферритин-положительная дистрофическая микроглия была менее выражена по сравнению с ферритин-позитивной дистрофической микроглией в старых тканях. Ферритин-положительная дистрофическая микроглия у пациентов с БА не концентрировалась вокруг сенильных бляшек, а была рассеяна по паренхиме ГМ. Приведенные результаты позволяют предположить, что участие ферритин-содержащей микроглии в хранении и метаболизме железа способствует нейродегенерации [65].

### Заключение

Транспортный белок железа ферритин одновременно является белком острой фазы воспаления, ОС и биомаркером цитолиза. Воспаление, ОС и ПЖ – характерные процессы патофизиологии старения. Гиперферритинемия и ПЖ сопровождают более тяжелое течение стеатогепатита, диабета, ССЗ, нейродегенеративных, ревматологических и опухолевых заболеваний, что соответствует снижению длительности и качества жизни. Результаты фундаментальных и клинических исследований не только подтверждают приведенные взаимосвязи, но и позволяют утверждать, что уровни ферритина в крови характеризуют хронологическое и биологическое СО. Стандартизированные гидролизаты плаценты человека, способствуя устранению гиперферритинемии, ХВ и ПЖ, тормозят процесс биологического старения.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа выполнена по гранту Российского научного фонда (проект № 23-21-00154). Работа выполнялась с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» (ЦКП «Информатика») ФИЦ ИУ РАН (г. Москва).

**Funding source.** The work was carried out under a grant from the Russian Science Foundation (project no. 23-21-00154). The research was conducted using the infrastructure of the Shared Research Facilities «High Performance Computing and Big Data» (СКР «Informatics») of FRC CSC RAS (Moscow).



**Список сокращений**

БА – болезнь Альцгеймера  
 БАС – боковой амиотрофический склероз  
 БП – болезнь Паркинсона  
 БХ – болезнь Хантингтона  
 ГЖ – гомеостаз железа  
 ГМ – головной мозг  
 ГПЧ – гидролизат плаценты человека  
 ДЖ – дефицит железа  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДСД – деменция с синдромом Дауна  
 ЖДА – железодефицитная анемия  
 КФ – концентрация ферритина  
 ЛПС – липополисахариды  
 МСА – мультисистемная атрофия  
 ОЖ – обмен железа  
 ОС – оксидативный стресс  
 ОШ – отношение шансов  
 ПЖ – перегрузка железом  
 ПЖ – поджелудочная железа

ПСП – прогрессирующий супрануклеарный паралич  
 СД – сахарный диабет  
 СК – стволовые клетки  
 СНЛ – соотношение нейтрофилов и лимфоцитов  
 СО – старение организма  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 СФ – сывороточный ферритин  
 T2\*-МРТ – T2\*-магнитно-резонансная томография  
 ТБ – таргетный белок  
 ХВ – хроническое воспаление  
 АUC – площадь под кривой  
 COVID-19 – коронавирусная инфекция  
 CUL1 – белок, регулирующий распад железо-регуляторных белков и синтез ферритина  
 FTH – «тяжелые» субъединицы ферритина  
 FTL – «легкие» субъединицы ферритина  
 mTOR – таргетный белок геропротекции  
 RXRA – рецептор ретиноидов, снижающий окислительный стресс и регулирующий синтез ферритина

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Coradduzza D, Congiargiu A, Chen Z, et al. Ferroptosis and Senescence: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3658. DOI:10.3390/ijms24043658
- May M, Barlow D, Ibrahim R, Houseknecht KL. Mechanisms Underlying Antipsychotic-Induced NAFLD and Iron Dysregulation: A Multi-Omic Approach. *Biomedicines.* 2022;10(6):1225. DOI:10.3390/biomedicines10061225
- Wang W, Knowich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(8):760-9. DOI:10.1016/j.bbagen.2010.03.011
- Ruscitti P, Di Benedetto P, Berardicurti O, et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep.* 2020;10(1):12232. DOI:10.1038/s41598-020-69031-w
- Каледа М.И., Федоров Е.С. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера. *Современная ревматология.* 2022;16(2):74-80 [Kaleda MI, Fedorov ES. Significance of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(2):74-80 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-2-74-80
- Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of Cardiac Ferritin H Facilitates Cardiomyopathy via Slc7a11-Mediated Ferroptosis. *Circ Res.* 2020;127(4):486-501. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.316509
- Hagström H, Nasr P, Bottai M, et al. Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease after 16 years of follow-up. *Liver Int.* 2016;36(11):1688-95. DOI:10.1111/liv.13144
- Ellervik C, Marott JL, Tybjaerg-Hansen A, et al. Total and cause-specific mortality by moderately and markedly increased ferritin concentrations: general population study and meta-analysis. *Clin Chem.* 2014;60(11):1419-28. DOI:10.1373/clinchem.2014.229013
- Леонов С.В., Марусич Е.И., Громова О.А., и др. Антивозрастной эффект гидролизата плаценты человека. Доказательный стандарт. *Терапия.* 2017;4(14):130-8 [Leonov SV, Marusich YeI, Gromova OA, et al. Anti-aging effect of human placenta hydrolysate. Evidence-based standard. *Therapy.* 2017;4(14):130-8 (in Russian)].
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Тихонова О.В., Чучалин А.Г. О молекулярных механизмах воздействия пептидов стандартизированного гидролизата плаценты на функционирование митохондрий. *Терапевтический архив.* 2023;95(12):1133-40 [Torshin IY, Gromova OA, Tikhonova OV, Chuchalin AG. Molecular mechanisms of the effect of standardized placental hydrolysate peptides on mitochondria functioning. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(12):1133-40 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202494
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г. Профилактика и лечение COVID-19 с позиций постгеномного фармакологического анализа. Систематический компьютерный анализ 290 000 научных статей по COVID-19. *Терапевтический архив.* 2024;96(3):205-11 [Torshin IY, Gromova OA, Chuchalin AG. Prevention and treatment of COVID-19 based on post-genomic pharmacological analysis: Systematic computer analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(3):205-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202635
- Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books, 2009.
- Vashisht AA, Zumbrennen KB, Huang X, et al. Control of iron homeostasis by an iron-regulated ubiquitin ligase. *Science.* 2009;326(5953):718-21. DOI:10.1126/science.1176333
- D'Angiolella V, Donato V, Vijayakumar S, et al. SCF(Cyclin F) controls centrosome homeostasis and mitotic fidelity through CP110 degradation. *Nature.* 2010;466(7302):138-42. DOI:10.1038/nature09140
- Rachez C, Gamble M, Chang CP, et al. The DRIP complex and SRC-1/p160 coactivators share similar nuclear receptor binding determinants but constitute functionally distinct complexes. *Mol Cell Biol.* 2000;20(8):2718-26. DOI:10.1128/MCB.20.8.2718-2726.2000
- Gorla-Bajszczak A, Juge-Aubry C, Pernin A, et al. Conserved amino acids in the ligand-binding and tau(i) domains of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha are necessary for heterodimerization with RXR. *Mol Cell Endocrinol.* 1999;147(1-2):37-47. DOI:10.1016/S0303-7207(98)00217-2
- Sze SCW, Zhang L, Zhang S, et al. Aberrant Transferrin and Ferritin Upregulation Elicits Iron Accumulation and Oxidative Inflammation Causing Ferroptosis and Undermines Estradiol Biosynthesis in Aging Rat Ovaries by Upregulating NF-Kb-Activated Inducible Nitric Oxide Synthase: First Demonstration of an Intricate Mechanism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20). DOI:10.3390/ijms232012689
- Ott C, König J, Höhn A, et al. Reduced autophagy leads to an impaired ferritin turnover in senescent fibroblasts. *Free Radic Biol Med.* 2016;101:325-33. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.492
- Kurz T, Gustafsson B, Brunk UT. Cell sensitivity to oxidative stress is influenced by ferritin autophagy. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(11):1647-58. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.014
- Oda K, Kikuchi E, Kuroda E, et al. Uric acid, ferritin and  $\gamma$ -glutamyltransferase can be informative in prediction of the oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr.* 2019;64(2):124-8. DOI:10.3164/jcbs.18-23
- Zhang J, Stanton DM, Nguyen XV, et al. Intrapallidal lipopolysaccharide injection increases iron and ferritin levels in glia of the rat substantia nigra and induces locomotor deficits. *Neuroscience.* 2005;135(3):829-38. DOI:10.1016/j.neuroscience.2005.06.049
- Галкин К.А. Новые тренды в исследованиях возраста и старения в постпандемный период (обзор исследований). *Успехи геронтологии.* 2023;36(3):284-91 [Galkin K.A. New trends in age and aging research in the post-pandemic period (research overview). *Advances in Gerontology.* 2023;36(3):284-91 (in Russian)]. DOI:10.34922/AE.2023.36.3.001
- Rasyid H, Sangkereng A, Harjianti T, Soetjipto AS. Impact of age to ferritin and neutrophil-lymphocyte ratio as biomarkers for intensive care requirement and mortality risk in COVID-19 patients in Makassar, Indonesia. *Physiol Rep.* 2021;9(10):e14876. DOI:10.14814/phy2.14876
- Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;(6):55-63 [Maksimov VA, Torshin IYu, Chuchalin AG, et al. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;(6):55-63 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его противовирусные эффекты. *Российский аллергологический журнал.* 2018;1:82-90 [Torshin IYu, Gromova OA, Dibrova EA, et al. Peptides in the composition of Laennec that show antiviral effects in the therapy of atopic dermatitis and herpes infection. *Russian Journal of Allergy.* 2018;1:82-90 (in Russian)].
- Ueno Y, Fujita K, Takashina N, et al. Studies on the change in the levels of serum ferritin, serum iron and total iron binding capacity caused by aging and sex difference. *Rinsho Byori.* 1991;39(5):523-30 (in Japanese)].
- Yamashita N, Oba K, Nakano H, Metori S. Age-related changes in concentrations of ferritin, glycosylated ferritin, and non-glycosylated ferritin. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1996;33(10):754-60 (in Japanese)]. DOI:10.3143/geriatrics.33.754

28. Kadoglou NPE, Biddulph JP, Rafnsson SB, et al. The association of ferritin with cardiovascular and all-cause mortality in community-dwellers: The English longitudinal study of ageing. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178994. DOI:10.1371/journal.pone.0178994
29. Toutou Y, Proust J, Carayon A, et al. Plasma ferritin in old age. Influence of biological and pathological factors in a large elderly population. *Clin Chim Acta*. 1985;149(1):37-45. DOI:10.1016/0009-8981(85)90271-2
30. Carrivick S, Alfonso H, Golledge J, et al. Differential associations of ferritin and 25-hydroxyvitamin D with fasting glucose and diabetes risk in community dwelling older men. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):e3172. DOI:10.1002/dmrr.3172
31. Han LL, Wang YX, Li J, et al. Gender differences in associations of serum ferritin and diabetes, metabolic syndrome, and obesity in the China Health and Nutrition Survey. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(11):2189-95. DOI:10.1002/mnfr.201400088
32. Li W, Xu LH, Yuan XM. Macrophage hemoglobin scavenger receptor and ferritin accumulation in human atherosclerotic lesions. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1030:196-201. DOI:10.1196/annals.1329.025
33. van Jaarsveld H, Pool GF, Barnard HC. Influence of ferritin levels on LDL cholesterol concentration in women. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1997;98(2):201-8.
34. Olesnevich ME, Fanelli Kuczumski M, Mason M, et al. Serum ferritin levels associated with increased risk for developing CHD in a low-income urban population. *Public Health Nutr*. 2012;15(7):1291-8. DOI:10.1017/S1368980011003284
35. Rosell-Diaz M, Santos-González E, Motger-Alberti A, et al. Lower serum ferritin levels are associated with worse cognitive performance in aging. *J Nutr Health Aging*. 2024;28(4):100190. DOI:10.1016/j.jnha.2024.100190
36. Aboelsaad IAF, Claggett BL, Arthur V, et al. Plasma Ferritin Levels, Incident Heart Failure, and Cardiac Structure and Function: The ARIC Study. *JACC Heart Fail*. 2024;12(3):539-48. DOI:10.1016/j.jchf.2023.11.009
37. Rosell-Diaz M, Santos-González E, Motger-Alberti A, et al. Gut microbiota links to serum ferritin and cognition. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2290318. DOI:10.1080/19490976.2023.2290318
38. Yi W, Zhang J, Huang Y, et al. Ferritin-mediated mitochondrial iron homeostasis is essential for the survival of hematopoietic stem cells and leukemic stem cells. *Leukemia*. 2024;38(5):1003-18. DOI:10.1038/s41375-024-02169-y
39. Picard E, Ranchon-Cole I, Jonet L, et al. Light-induced retinal degeneration correlates with changes in iron metabolism gene expression, ferritin level, and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1261-74. DOI:10.1167/iovs.10-5705
40. Hara Y, Yanatori I, Tanaka A, et al. Iron loss triggers mitophagy through induction of mitochondrial ferritin. *EMBO Rep*. 2020;21(11):e50202. DOI:10.15252/embr.202050202
41. Wang P, Cui Y, Ren Q, et al. Mitochondrial ferritin attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis. *Cell Death Dis*. 2021;12(5):447. DOI:10.1038/s41419-021-03725-5
42. Babaei M, Shafiei S, Bijani A, et al. Ability of serum ferritin to diagnose iron deficiency anemia in an elderly cohort. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39(3):223-8. DOI:10.1016/j.bjhh.2017.02.002
43. Munro H. The ferritin genes: their response to iron status. *Nutr Rev*. 1993;51(3):65-73. DOI:10.1111/j.1753-4887.1993.tb03072.x
44. Schwenzer NF, Machann J, Haap MM, et al. T2\* relaxometry in liver, pancreas, and spleen in a healthy cohort of one hundred twenty-nine subjects—correlation with age, gender, and serum ferritin. *Invest Radiol*. 2008;43(12):854-60. DOI:10.1097/RLI.0b013e3181862413
45. Smith AG, Carthew P, Francis JE, et al. Characterization and accumulation of ferritin in hepatocyte nuclei of mice with iron overload. *Hepatology*. 1990;12(6):1399-405. DOI:10.1002/hep.1840120622
46. Rikans LE, Ardinska V, Hornbrook KR. Age-associated increase in ferritin content of male rat liver: implication for diquat-mediated oxidative injury. *Arch Biochem Biophys*. 1997;344(1):85-93. DOI:10.1006/abbi.1997.0172
47. Торшин И.Ю., Громова О.А., Богачева Т.Е. Систематический анализ взаимосвязей между неалкогольной жировой болезнью печени и перегрузкой тканей железом: перспективные направления применения полипептидной терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;(10):139-52 [Torshin IYu, Gromova OA, Bogacheva TE. Systematic analysis of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and tissue iron overload: promising areas for the use of polypeptide therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(10):139-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-218-10-139-152
48. Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек®, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(4):413-25 [Gromova OA, Torshin IYu, Maksimov VA, et al. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):413-25 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070
49. Назаренко О.А., Громова О.А., Демидов В.И., и др. Сравнительная оценка хронической перегрузки железом при применении препаратов железа в субтоксических дозах. Фарматека. 2016;18:40-4 [Nazarenko OA, Gromova OA, Demidov VI, et al. Comparative assessment of chronic iron overload using iron supplements at the sub-toxic doses. *Pharmateca*. 2016;18:40-4 (in Russian)].
50. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тихонова О.В., Згода В.Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(7):21-30 [Torshin IYu, Gromova OA, Tikhonova OV, Zgoda VG. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):21-30 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30
51. Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Тихонова О.В. Нефропротекторные пептиды препарата Лаеннек® в контексте фармакотерапии нефрогепатометаболических нарушений. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023;16(4):570-86 [Gromova OA, Torshin IYu, Gromov AN, Tikhonova OV. Nephroprotective peptides of Laennec® in the context of pharmacotherapy for nephro-hepato-metabolic disorders. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(4):570-86 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.215
52. Benkovic SA, Connor JR. Ferritin, transferrin, and iron in selected regions of the adult and aged rat brain. *J Comp Neurol*. 1993;338(1):97-113. DOI:10.1002/cne.903380108
53. Roskams AJ, Connor JR. Iron, transferrin, and ferritin in the rat brain during development and aging. *J Neurochem*. 1994;63(2):709-16. DOI:10.1046/j.1471-4159.1994.63020709.x
54. Connor JR, Menzies SL, St Martin SM, Mufson EJ. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains. *J Neurosci Res*. 1990;27(4):595-611. DOI:10.1002/jnr.490270421
55. Zecca L, Gallorini M, Schünemann V, et al. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. *J Neurochem*. 2001;76(6):1766-73. DOI:10.1046/j.1471-4159.2001.00186.x
56. Bartzokis G, Tishler TA, Lu PH, et al. Brain ferritin iron may influence age- and gender-related risks of neurodegeneration. *Neurobiol Aging*. 2007;28(3):414-23. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.005
57. Kuiper MA, Mulder C, van Kamp GJ, et al. Cerebrospinal fluid ferritin levels of patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and multiple system atrophy. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1994;7(2):109-14. DOI:10.1007/BF02260965
58. Chen ZT, Pan CZ, Ruan XL, et al. Evaluation of ferritin and TfR level in plasma neural-derived exosomes as potential markers of Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1216905. DOI:10.3389/fnagi.2023.1216905
59. Raha AA, Biswas A, Henderson J, et al. Interplay of Ferritin Accumulation and Ferroportin Loss in Ageing Brain: Implication for Protein Aggregation in Down Syndrome Dementia, Alzheimer's, and Parkinson's Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3). DOI:10.3390/ijms23031060
60. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain*. 1991;114 (Pt 4):1953-75. DOI:10.1093/brain/114.4.1953
61. Goodall EF, Haque MS, Morrison KE. Increased serum ferritin levels in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *J Neurol*. 2008;255(11):1652-6. DOI:10.1007/s00415-008-0945-0
62. Svobodová H, Kosnáč D, Balázsová Z, et al. Elevated age-related cortical iron, ferritin and amyloid plaques in APP(swe)/PS1(deltaE9) transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Physiol Res*. 2019;68(Suppl. 4):S445-51. DOI:10.33549/physiolres.934383
63. Goozee K, Chatterjee P, James I, et al. Elevated plasma ferritin in elderly individuals with high neocortical amyloid-β load. *Mol Psychiatry*. 2018;23(8):1807-12. DOI:10.1038/mp.2017.146
64. Bester J, Buys AV, Lipinski B, et al. High ferritin levels have major effects on the morphology of erythrocytes in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:88. DOI:10.3389/fnagi.2013.00088
65. Lopes KO, Sparks DL, Streit WJ. Microglial dystrophy in the aged and Alzheimer's disease brain is associated with ferritin immunoreactivity. *Glia*. 2008;56(10):1048-60. DOI:10.1002/glia.20678

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.05.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: